

Aus dem Basler Kinderspital der Universität
(Direktor : Prof. Dr. E. Freudenberg)

Über die Unterschiede in der Reaktions- weise zwischen Humanem und Bovinem Tuberkulin, besonders bei der Primo- infektion des Kindesalters

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Werner Müller-Weingarten

aus Berlin (Deutschland)

Buchdruckerei Friedrich Reinhardt AG., Basel

1949

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. E. Freudenberg

Tag der Promotion: 16. Juli 1949



Dem Andenken an meine liebe Mutter gewidmet,
sowie in herzlicher Dankbarkeit den Herren
Dr. med. Peter Hodel und Dr. med. James Rochat



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544301_0101

Zur Frage der Verwendung des bovinen Tuberkulins als Diagnostikum, insbesondere im Vergleich zum humanen.

Auch heute noch ist ein immerhin beachtlicher Teil der Tuberkuloseinfektion beim Menschen auf den bovinen Typus des Tuberkuloseerregers zurückzuführen. Daß die prozentualen Angaben darüber in den einzelnen Ländern recht verschieden sind, steht im engen Zusammenhang mit der unterschiedlichen wirtschaftlichen Struktur, der Häufigkeit der Rindertuberkulose sowie der Art der Milchkontrolle und der Kinderernährung in den betreffenden Ländern. In einer zusammenfassenden Arbeit der gesamten in der Literatur bekannten Fälle von boviner Lungentuberkulose erhält *Nüß* (1) einen Prozentsatz von 3,36%, und nach *Baumann* (2) schwanken diese Werte im Kindesalter, je nach der Lokalisation der Tuberkulose, auch heute noch zwischen 4,5 und 30%.

Auf den Anfang dieses Jahrhunderts zurückgehend, findet man auf Grund dieser Feststellung über die Häufigkeit der bovinen Infektion beim Menschen in der Literatur das Bestreben, die allgemeine Tbc.-Diagnostik durch Feststellung des Erregertypus zu ergänzen. Die beste Möglichkeit hierzu schien die gleichzeitige Verwendung von humanem und bovinem Tuberkulin (Tbin.) zu bieten.

Es waren zunächst *Detré* (3) und seine Schüler, die aus der Stärke der Pirquetschen Kutanreaktion mit Filtraten des Alt-Tuberkulins (A.T.) und des Perlsucht-Tuberkulins (P.T.) Schlüsse auf die Art des infektiösen Erregers ziehen wollten. *Detré* war der Ansicht, daß der Organismus mit «dominantem Infiltrat» auf dasjenige Gift reagiere, mit dem er infiziert sei, daß also bei stärkerer Reaktion mit A.T. der Typus humanus, bei stärkerer Reaktion mit P.T. der Typus bovinus als Erreger zu gelten habe. Etwa 90% der Lungentuberkulosen sollten demnach durch den Typus humanus und etwa 30—50% der chirurgischen Tuberkulosen durch den Typus bovinus bedingt sein.

Die Vielzahl der Arbeiten, die auf die Untersuchungen von *Detré* folgten, möchte ich unter den wesentlichsten, wenn auch verschiedensten Gesichtspunkten zusammengefaßt anführen, um

so einige Klarheit im Überblick zu geben über die interessanten Beobachtungen, die bei der Verwendung des bovinen Tuberkulins gemacht wurden.

Die Befunde, die für die Möglichkeit einer differenzierenden Kutireaktion sprechen, beschränken sich in Analogie zu *Detrés* Versuchen darauf, eine Beziehung zwischen dem Typus der Tuberkulinreaktion (Tbin.-Rkt.) und der Lokalisation der Tuberkulose (Tbc.) festzustellen. *Ritter* (4) findet ein Überwiegen der humanen Reaktion gleichfalls bei den Formen der Lungen-Tbc., und *Valgimigli* (5) gibt die Zahl der alleinigen humanen Reaktion bei der Tbc. der tracheobronchialen Drüsen, der Lunge und des Rippenfells mit 7,43% an. Die überwiegend bovinen Reaktionen lokalisieren sich nach *Ritter* (4) auf die Drüsen- und Knochen-Tbc., nach *Herrmann* (6) auf die Tbc. des Darmes, der Mesenterial- und Halsdrüsen. *Valgimigli* (5) findet sogar eine alleinige bovine Reaktion bei Knochen- und Gelenks-Tbc. sowie vorwiegend bei Skrophulose in 6,76%.

Diesen Arbeiten gegenüber steht die Mehrzahl der Untersucher, die auf Grund der verschiedensten Argumente die Möglichkeit ablehnen, aus der Art der Reaktion Rückschlüsse auf den Erregertypus zu ziehen.

Da ist zunächst die Arbeit von *Meisels* und *Progulski* (7), die bei der vergleichenden Impfung nach Pirquet mit A.T. und P.T. an 47 Kindern in allen Fällen identische Reaktionen erhalten. Auch *Clark* und *Forsyth* (8) finden, daß in der Mehrzahl der 250 von ihnen geimpften Kinder eine Reaktion auf beide Tuberkuline eintritt, woraus sie auf eine nahe Verwandtschaft der beiden Bazillenarten schließen. Einen Unterschied in der Reaktion zwischen Patienten mit chirurgischer oder interner Lokalisation der Tbc. leugnet *Maggiore* (9). *Buch* (10) stellt die vergleichenden Impfungen an einer Zahl von 116 Patienten mit ausschließlich chirurgischer Tbc. an und findet in zirka der Hälfte aller Fälle die Reaktion auf A.T. stärker, während das P.T. nur in einer kleinen Minderzahl und nicht konstant bei demselben Individuum überlegen reagierte.

Die zweite Gruppe der Untersucher, die sich gegen eine differenzierende Kutireaktion aussprechen, weist eine Diskrepanz in dem Typus der Reaktion und den anamnestisch zu erhebenden Angaben über die Möglichkeit der Infektion nach. *De Lange* (11) erhält unter 150 Kindern 6%, die nur auf P.T. reagieren, bei denen sie jedoch eine humane Infektion anamnestisch für am wahrscheinlichsten findet, gegenüber 10% mit nur human positiver Reaktion, bei denen sich die humane Genese einer Infektion jedoch nur sehr selten feststellen läßt. Verf. tritt hierauf für den

klinischen Gebrauch beider Tuberkuline ein. Auch *Kleinschmidt* (12) untersuchte 24 Kinder mit alleiniger Lungen-Tbc., von denen 11 eine gleich starke Reaktion auf A.T. und P.T. zeigten, während 8 überwiegend bovin und nur 5 Kinder stärker human reagierten. Anamnestisch ließ sich aber bei 20 Kindern mit Sicherheit eine humane Infektion nachweisen. Er spricht daraufhin gleichfalls dem P.T. eine besondere Spezifität ab. In die gleiche Gruppe gehört auch die Arbeit von *Schuster* (13), deren Versuche mit mehreren Tuberkulinen an 56 Kindern zu folgendem Resultat führen (wobei sie unberechtigterweise das Überwiegen der Reaktion gleich der Art des Infektionstypus setzt): 14 Fälle boviner Infektion, 36 Fälle von Mischinfektion, bei 6 Fällen humaner Infektion; ein Resultat, das sie mit Recht in krassen Gegensatz stellt zu den bisher bekannten Befunden der Pathologen und Bakteriologen in bezug auf die durchschnittliche Häufigkeit der Erregertypen.

Eine weitere Reihe von Arbeiten befaßt sich mit der Feststellung, daß bei wiederholter Impfung mit A.T. und P.T. sich die anfangs bestehenden Unterschiede verwischen, ja sogar später in entgegengesetzter Weise auftreten können, weshalb sie gleichfalls die Möglichkeit einer differenzierten Kutireaktion entschieden ablehnen. So findet *Nothmann* (14) z. B. bei der ersten Impfung von 144 Kindern einen Prozentsatz von 13,8% Kindern, die nur auf humanes Tuberkulin reagieren, bei 3,5%, die nur auf bovines Tuberkulin ansprechen. Bei der zweiten Impfung verschieben sich diese Befunde jedoch bereits zu 6,2% alleinig human und 1,4% alleinig bovin Reagierenden. Auch findet *Schuster* (13), daß bei der zweiten Impfung nicht wieder die gleichen Patienten auf das gleiche Tuberkulin stärker ansprechen. Eine mehrfache Wiederholung der Thin.-Rkt. kann gegenüber der ersten Reaktion eine Steigerung der positiven Resultate um mehr als 10% (*Monrad*, 15) bringen, wobei dann die simultane Reaktion überwiegt und die Einzelreaktionen auf A.T. und P.T. innerhalb einer Grenze von 2% (*Nehring*, 16) bleiben.

Auch der Tierversuch wurde zur Feststellung eines qualitativen Unterschiedes zwischen A.T. und P.T. herangezogen, doch ergaben die Versuche von *Weber* und *Dieterlen* (16 a) eine sowohl qualitativ wie auch quantitativ gleiche Empfindlichkeit der mit den verschiedenen Erregertypen infizierten Rinder und Meerschweinchen. Auch *Kleinschmidt* (12) erzielt bei intracutanen Injektionen von A.T. und P.T. am Meerschweinchen das gleiche Resultat, doch vermutet er, daß vielleicht nur die hohe Tuberkulinempfindlichkeit des Menschen imstande sei, uns die feineren Unterschiede zwischen beiden Tuberkulinen aufzuzeigen.

Zusammenfassend müssen wir heute nach diesen Arbeiten die Beobachtung *Detrés* und seiner Schüler von der differenzierten Kutireaktion als irrig ablehnen. Über die nicht zu leugnenden Unterschiede in der Reaktionsweise zwischen A.T. und P.T. schließt sich ein Teil der Autoren (*Nothmann-Herrmann-Kleinschmidt*) der

Theorie *Muchs* von den Partialantigenen an, wonach im Tuberkulin neben homologen Reaktionskörpern noch spezifische Reaktionskörper vorhanden sein sollen, durch deren Überwiegen eine Reaktion je nach der humanen oder bovinen Seite stärker ausfällt. Andere Autoren ziehen aus ihren Ergebnissen nur den vorsichtigen Schluß, daß die Tuberkulinempfindlichkeit des Organismus, abhängig von bekannten und unbekannten Faktoren, eine wechselnde sein kann.

Abschließend möchte ich aber noch auf einen wesentlichen Punkt hinweisen, den die Mehrzahl der Untersucher, die sich mit der Frage der Verwendung des bovinen Tuberkulins beschäftigen, in übereinstimmender Weise feststellen, nämlich die Bedeutung des bovinen Tuberkulins als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel. Fast in jeder der angeführten Statistiken findet sich ein gewisser Prozentsatz von Patienten, bei denen alleinig das P.T. eine positive Reaktion erzeugte. Dabei ist nicht festzustellen, ob diese Fälle auch bei wiederholter Impfung nur auf das P.T. reagierten, oder ob lediglich das bovine Tuberkulin primär das Vorliegen einer tub. Infektion bereits zu einem Zeitpunkt vermittelte, an dem das A.T. noch in seiner Reaktionsfähigkeit versagte, um erst nach einer gewissen Latenz gleichfalls positiv zu reagieren. Es geht jedoch klar aus diesen Beispielen hervor, daß ein nicht zu unterschätzender Prozentsatz der Tuberkulosekranken, namentlich in ihren Frühstadien, ohne das P.T. der Tuberkulin-Diagnostik entgangen wäre. Mit der Beschränktheit unserer Mittel im Kampfe gegen die Tuberkulose, vor allem in späteren Stadien, steigt aber die Bedeutung dieser diagnostischen Erkenntnis. Einige Beispiele dafür finden sich bereits bei *Kleinschmidt* (12), und auch ich bin in der Lage, im folgenden aus dem Material der Basler Kinderklinik einige eindruckliche Beispiele dafür zu erbringen.

Aus den zahlreichen Angaben über das alleinige Reagieren des bovinen Tuberkulins in der Literatur habe ich eine Auswahl derjenigen getroffen, die an Hand einer größeren Anzahl untersuchter Patienten eine bessere Gewähr für eine objektive prozentuale Feststellung geben sollten. Der mittlere Wert aller dieser Arbeiten liegt bei 5,5% alleiniger Reaktion auf bovines Tuberkulin, bedeutet also den diagnostischen Reingewinn durch das P.T. Einige Verfasser stellen daraufhin die Forderung nach einem Misch-Tuberkulin, was *Moros* «diagnostischem Tuberkulin» entsprechen würde; doch wird anderseits wohl mit Recht darauf hingewiesen, daß in manchen Fällen die Reaktion auf das Misch-Tuberkulin

schwächer ausfallen kann, als es bei alleiniger Reaktion mit bovinem Tuberkulin der Fall sein würde. Die Lösung scheint mir bei der gleichzeitigen Anwendung *beider* Tuberkuline zu liegen, wie sie schon *de Lange* (11) für den klinischen Gebrauch fordert. Vor allem in denjenigen Fällen, in denen der klinische Verdacht für das Vorhandensein einer tuberkulösen Infektion spricht, ohne daß die humanen Tuberkulinproben bisher eine positive Reaktion gezeigt hätten.

Zusammenfassend kann daher gesagt werden:

1. Die Möglichkeit, mit Hilfe des P.T. einen Aufschluß über die Art des Infektionserregers zu erhalten (differenzierte Kutireaktion), muß abgelehnt werden.

2. Vergleichende Tuberkulinproben mit A.T. und P.T. am Tier haben zu keinen Resultaten über die Reaktionsunterschiede geführt.

3. Bei wiederholten Tuberkulinproben mit A.T. und P.T. verwischen sich in der Mehrzahl der Fälle anfangs bestehende Unterschiede, ja es kann sogar zu einer Umkehr des vorherrschenden Reaktionstypus kommen. Dabei erhöht sich auch die Gesamtzahl der positiven Ergebnisse bei wiederholter Impfung.

4. Trotzdem bedeutet die Verwendung des bovinen Tuberkulins ein zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel, das in einem mittleren Prozentsatz von 5,5% zu einer Erweiterung der Aufdeckung tuberkulöser Erkrankungen beiträgt.

5. Dagegen fehlt eine sichere Beurteilung, ob und inwieweit dem P.T. eine stärkere Reaktionsfähigkeit gegenüber dem A.T. zukommt, bzw. welche Zusammenhänge zwischen der Reaktionsfähigkeit des P.T. und derjenigen des Organismus bestehen.

Eigene Messung mit Schilderung der Methoden.

Es haben sich nun die bisherigen Untersucher darauf beschränkt, festzustellen, daß in der Mehrzahl der Fälle bei vergleichenden Impfungen mit A.T. und P.T. die simultane Reaktion überwiegt und nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle einer der beiden Reaktionstypen stärker oder alleinig hervortritt. Das quantitative Verhalten der Reaktionen ist dabei meist nur durch ein + - Zeichen angegeben, ferner fehlen alle Angaben darüber, bis zu welcher Grenze eine Reaktion noch als gleich stark be-

zeichnet wurde. Aus dieser rein subjektiven Beurteilung der einzelnen Autoren läßt sich wohl mit großer Wahrscheinlichkeit auch ein Großteil der recht unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur erklären. Desgleichen muß auch jede vergleichende Kritik an den bisherigen Versuchen (aus demselben Grunde) unsicher bleiben.

Es ist nun zunächst meine Absicht gewesen, an Hand eigener Untersuchungen mit A.T. und P.T. einmal die genauen Ergebnisse über die Reaktionsgrößen festzustellen, um dann die Summe der so erhaltenen Resultate auf eine mögliche Signifikanz des Wertunterschiedes für eines der beiden Tuberkuline zu untersuchen. Auch evtl. Früh- oder Spätreaktionen sind durch die Feststellung der Reaktionsgrößen nach 24 und 72 Stunden weitgehend berücksichtigt worden. Nehme ich nun aber die Möglichkeit eines Wertunterschiedes zugunsten eines Tuberkulins in diagnostischer Hinsicht an, so ist es nicht erforderlich, die Impfungen mehrmals zu wiederholen, bis die von mehreren Autoren gefundene Angleichung der Reaktionsgrößen auf A.T. und P.T. eintritt. Es ist vielmehr wesentlich, zu untersuchen, ob in der Mehrzahl der Fälle bei der primären Impfung einem der beiden Tuberkuline in gesetzmäßiger Weise eine erhöhte Wirkung und damit eine vermehrte diagnostische Bedeutung zugesprochen werden kann.

Meine eigenen vergleichenden Untersuchungen mit A.T. und P.T. geschahen in folgender Weise:

Zur Auswahl gelangten 50 Kinder von 1—10 Jahren, bei denen die Tuberkulinreaktionen bekanntermaßen positiv waren, die also ihre Primoinfektion bereits durchgemacht hatten oder aber sich gerade aus diesem Grunde seit einiger Zeit in Spitalbehandlung befanden. Ich lasse bei den Angaben über die erzielten Resultate der Impfung die derzeitige Art der Erkrankung unberücksichtigt, es sei denn, daß ein starkes Überwiegen eines Reaktionstypus es erforderlich machen sollte, die Ursache dafür in dem momentan pathologisch veränderten Allgemeinzustand zu suchen.

Verwendet wurden die vom Schweizer Impf- und Seruminstitut in Bern hergestellten Alt- und Perlsucht-Tuberkuline in der schwächst wirksamen Konzentration von 1/1000 mg (1 : 100 000) ¹, einmal um jegliche Beeinträchtigung

¹ Zur Zeit der Anstellung der Versuche (1947) war es mir nicht bekannt, daß das mit dem Aufdruck «human» abgegebene Alttuberkulin des genannten Instituts 30% bovines Tuberkulin enthält, da ich auf Anfrage hierüber keinen Hinweis bekam. Die Kontrollserie «human» ist hierdurch bis zu gewissem Grade entwertet.

des Allgemeinzustandes der Patienten durch die Untersuchung zu vermeiden, zweitens um durch die Stärke der Verdünnung schon die feinsten auftretenden Reaktionsunterschiede feststellen zu können. Da die Untersuchung sich, wegen der relativen Seltenheit der positiven Tuberkulinproben im Kindesalter, über die Dauer von mehreren Wochen erstreckten, wurden die Verdünnungen jeweils zur Untersuchung neu hergestellt, erfolgten also mit Tuberkulinen mehrerer Herstellungsserien, wohl aber von ein und demselben Institut.

Gleichfalls wurden auch immer dieselben Spritzen für jedes der Tuberkuline gesondert verwendet, wie es von einigen Autoren in letzter Zeit wegen der Adhäsionsfähigkeit des Tbin. am Glas gefordert wird. Jedem Pat. wurde im Bereich der Scapula die Menge von 0,1 ccm A.T. und P.T. intrakutan (Mantoux) injiziert und, wie schon gesagt, die Reaktion nach 24, 48 und 72 Stunden abgelesen und gemessen. Allgemein- und Herdreaktionen wurden nie beobachtet.

Die Messung der Reaktion erfolgte in zwei aufeinander senkrecht stehenden Durchmessern, wobei für eine positive Reaktion die Mindestgröße von 0,5 mal 0,5 cm Infiltrationsgröße nach 48 Stunden gefordert wird. Es ergeben sich damit für jede Reaktion zwei Werte, die aber im Sinne der nachfolgenden Berechnung zu einem Wert vereinfacht wurden, indem überall das Produkt dieser beiden Durchmesser gebildet wurde. Dabei verminderte sich die Gesamtzahl der Fälle auf 48, da in zwei Fällen die Reaktion lediglich auf bovinen Tuberkulin erfolgte, sie also in dieser Aufstellung, die einen Vergleich der beiden Tuberkuline zur Voraussetzung hat, nicht berücksichtigt werden konnten. Die Untersuchung der gefundenen Werte auf ihre Signifikanz erfolgt nun getrennt für jedes Tuberkulin und wiederum gesondert nach dem Zeitablauf für 24, 48 und 72 Stunden. Dabei wird zunächst die Standardabweichung berechnet und dann der Signifikanzwert gegenüber dem Mittelwert geprüft.

Wir erhalten hierbei folgende Werte:

A. Für das humane Tuberkulin = A.T.

Zeit	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanzwert
1. nach 24 Std.	1,18	1,255	0,93
2. » 48 »	1,03	1,122	0,92
3. » 72 »	0,94	0,904	1,04

B. Für das bovine Tuberkulin = P.T.

Zeit	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanzwert
1. nach 24 Std.	1,50	1,000	1,50
2. » 48 »	1,38	1,086	1,26
3. » 72 »	1,21	0,831	1,45

Die Berechnung des Signifikanzwertes in dieser Form erweist sich aber als ungenügend, da nirgends der Wert 2 erreicht wird, der mindestens gefordert werden müßte.

Man kann nun den berechtigten Einwand erheben, daß diese Methode der Signifikanzbestimmung kein rein objektives Bild vermittelt, welches in diesem Falle einen Überblick über die

durchschnittlichen Reaktionsgrößen vermitteln sollte, da zwei extrem gelegene Werte im Verlaufe der Berechnung zu einer erheblichen Beeinflussung des Gesamtergebnisses geführt haben. Dies ist deutlich ersichtlich aus der beigelegten graphischen Darstellung der Differenzwerte von human minus bovin nach 48 Stunden. Hierbei sind die einzelnen Werte nach ihrer Größenordnung angeführt, derart, daß die extremen, evtl. parallergischen Reaktionen am Anfang und am Ende erscheinen, ohne so das Bild der überwiegenden Mehrzahl der mehr durchschnittlichen Reaktionen zu beeinflussen.

Bei den zwei extrem gelegenen Werten in der Darstellung handelt es sich um:

- a) einen Patienten mit Status nach Appendektomie (Fall 24) mit deutlich hyperergischer Reaktionslage, bei dem jedoch eine spezielle Ursache für das starke Überwiegen des A.T. nicht ermittelt werden konnte.
- b) einen Patienten mit einer akuten Gonitis-Tbc. (Fall 34), bei dem vor allem auf P.T. eine überstarke Reaktion erzielt wurde.

Wir haben daher nun diese zwei extremen Reaktionen an beiden Enden der Kurve weggelassen und nunmehr die bleibenden Werte nach dem «t-Test» geprüft.

$$S_d = \sqrt{\frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \cdot [\sum d_1^2 + \sum d_2^2]}$$

$$t = \frac{X_1 - X_2}{S_d} \cdot \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}}$$

Damit vermindert sich die Gesamtzahl der zu untersuchenden Fälle auf 46, und für den Zeitraum nach 48 Std. ergibt sich nun der neue Mittelwert = X.

$$X_1 \text{ (bovin)} = 1,21$$

$$X_2 \text{ (human)} = 0,89$$

Im weiteren werden die Differenzwerte nun zu den neuen Mittelwerten bestimmt, dann diese ins Quadrat erhoben und addiert. Das ergibt:

$$\sum d^2 \text{ bovin} = 23,33 \text{ (vorher 57,67)}$$

$$\sum d^2 \text{ human} = 9,54 \text{ (vorher 60,53)}$$

und daraus berechnet sich der Wert für $S_d = 0,60$.

Da nun die Gesamtzahl der Fälle = $N = 46$ für beide Tuberkuline gleich ist, gelangen wir zu folgender Gleichung für die Berechnung von t:

$$t = \frac{1,21 - 0,89}{0,60} \cdot \sqrt{\frac{46 \cdot 46}{46 + 46}}$$

$$t = 2,59.$$

Zusammenfassend können wir nun feststellen:

1. In 30 von 48 untersuchten Fällen überwiegt das P.T. gegenüber 18 stärker humanen Reaktionen. Auch die Berechnung der Mittelwerte, gesondert nach 24, 48 und 72 Std., zeigt ein Überwiegen des bovinen Tuberkulins über das Alt-Tuberkulin.

2. Bezeichnet man Schwankungsbreiten von 0,5 cm² Differenz noch als gleich stark, so ergibt sich:

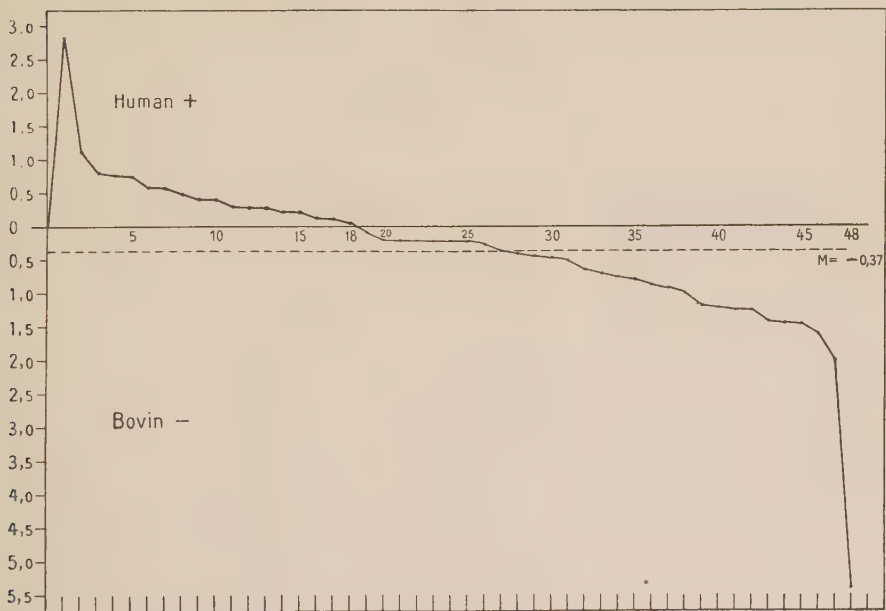
Stärkere Reaktion des P.T. = 18 Fälle (37,5%)

Gleich starke Reaktion auf beide

Tuberkuline = 23 Fälle (48 %)

Stärkere Reaktion des A.T. = 7 Fälle (14,5%)

Nach Ausschaltung je eines extrem reagierenden Falles auf A.T. und P.T. zeigt sich für die Reaktion nach 48 Std. das bovine Tuberkulin im Mittelwert deutlich überlegen. Dieses Ergebnis wird nach statistischen Kriterien durch die Methode des t-Testes gesichert, indem sich ein Wert von über 2 (= 2,59) ergibt.



Graphische Darstellung der Differenzwerte human-bovin nach 48 Std.

Name	Prod. human	Prod. bovin	Diff. hum.-bov.	Name	Prod. human	Prod. bovin	Diff. hum.-bov.
1. Pat. Rac.	1,10	0,72	+ 0,38	15. » Sch.	1,26	0,98	+ 0,28
	1,92	0,80	+ 1,12		0,63	0,84	— 0,21
	1,56	0,64	+ 0,92		0,25	0,77	— 0,52
2. » Ker.	1,00	1,00	+ — 0	16. » Wel.	0,60	1,05	— 0,45
	2,25	1,95	+ 0,30		0,60	0,84	— 0,24
	1,21	0,77	+ 0,44		0,35	1,05	— 0,70
3. » Hei.	0,56	1,50	— 0,94	17. » Sto.	0,36	1,08	— 0,72
	0,20	0,30	— 0,10		0,70	1,12	— 0,42
Reaktion nur noch sehr schwach bdst.					0,56	0,96	— 0,40
4. » Mar.	1,50	1,50	+ — 0	18. » Hub.	0,70	1,50	— 0,80
	0,50	0,40	+ 0,10		1,12	1,92	— 0,80
Reaktion nur noch sehr schwach bdst.					0,77	1,65	— 0,88
5. » Ute.	1,65	1,87	— 0,22	19. » Mot.	0,20	0,48	— 0,28
	0,99	3,00	— 2,01		0,25	0,63	— 0,38
	0,80	2,24	— 1,44		0,20	0,56	— 0,36
6. » Rus.	0,80	0,99	— 0,19	20. » Fab.	0,50	0,99	— 0,49
	1,08	1,30	— 0,22		0,50	1,96	— 1,46
	0,30	0,70	— 0,40		0,91	1,96	— 1,05
7. » Aeg.	0,45	0,96	— 0,51	21. » Dur.	0,96	1,60	— 0,64
	1,32	1,56	— 0,24		0,64	1,40	— 0,76
	1,10	1,95	— 0,85		0,64	0,54	+ 0,10
8. » Rit.	0,96	0,36	+ 0,60	22. » Wal.	0,90	1,50	— 0,60
	1,10	0,30	+ 0,80		0,99	1,50	— 0,51
	0,81	0,30	+ 0,51		0,70	2,08	— 1,38
9. » Bus.	1,32	0,80	+ 0,52	23. » Rie.	1,20	1,68	— 0,48
	1,10	0,35	+ 0,75		0,56	1,80	— 1,24
	1,43	0,56	+ 0,87		1,08	1,90	— 0,82
10. » Lab.	1,54	1,68	— 0,14	24. » Fri.	1,04	2,21	— 1,17
	1,20	0,99	+ 0,21		6,75	3,91	+ 2,84
	1,20	0,99	+ 0,21		0,66	1,30	— 0,64
11. » Gil.	2,86	2,00	+ 0,86	25. » Cou.	1,56	1,80	— 0,24
	2,09	1,98	+ 0,11		0,49	0,72	— 0,23
	3,74	4,05	— 0,31		0,49	0,72	— 0,23
12. » Wei.	3,96	4,00	— 0,04	26. » Kne.	0,42	2,70	— 2,28
	1,95	2,89	— 0,94		1,44	1,65	— 0,21
	1,56	2,10	— 0,54		0,30	1,43	— 1,13
13. » Hoh.	8,00	6,00	+ 2,00	27. » Bla.	0,64	1,68	— 1,04
	3,20	2,80	+ 0,40		0,54	1,76	— 1,22
	5,40	3,91	+ 1,49		0,56	1,80	— 1,24
14. » Mos.	0,90	1,87	— 0,97	28. » Esp.	0,49	0,42	+ 0,07
	0,99	1,87	— 0,88		0,63	0,36	+ 0,27
	0,64	1,35	— 0,71		0,54	0,42	+ 0,12

Name			Prod. human	Prod. bovin	Diff. hum.-bov.	Name			Prod. human	Prod. bovin	Diff. hum.-bov.
29.	»	Mos.	0,70	0,35	+ 0,35	39.	»	Bre.	0,35	2,16	— 1,81
			1,08	0,60	+ 0,48				0,30	1,30	— 1,00
			1,30	0,42	+ 0,88				0,25	0,96	— 0,71
30.	»	Det.	1,17	1,08	+ 0,09	40.	»	Spie.	0,42	1,96	— 1,54
			1,76	0,99	+ 0,77				0,35	1,80	— 1,45
			1,50	1,08	+ 0,42				0,35	1,43	— 1,08
31.	»	Mus.	0,90	1,08	— 0,18	41.	»	Bil.	0,48	2,21	— 1,73
			1,10	1,82	— 0,72				0,25	1,69	— 1,44
			0,80	0,99	— 0,19				0,30	1,56	— 1,26
32.	»	Hag.	1,00	0,63	+ 0,37	42.	»	Mid.	0,20	1,95	— 1,75
			0,90	0,63	+ 0,27				0,30	1,50	— 1,20
			0,80	0,56	+ 0,24				0,30	0,80	— 0,50
33.	»	Mer.	4,18	2,40	+ 1,78	43.	»	Cot.	0,63	2,89	— 2,26
			1,30	0,72	+ 0,58				0,35	1,95	— 1,60
			1,32	0,72	+ 0,60				0,30	1,20	— 0,90
34.	»	Kes.	1,50	1,87	— 0,37	44.	»	Pfi.	0,56	0,99	— 0,43
			1,20	6,60	— 5,40				0,42	0,90	— 0,48
			0,80	2,70	— 1,90				0,25	0,70	— 0,45
35.	»	Bap.	0,42	0,56	— 0,14	45.	»	Wey.	1,20	2,34	— 1,14
			0,40	0,35	+ 0,05				0,81	1,08	— 0,27
			0,40	0,35	+ 0,05				1,44	2,08	— 0,64
36.	»	Lei.	1,21	0,56	+ 0,65	46.	»	Mat.	0,54	0,84	— 0,30
			0,80	0,60	+ 0,20				0,35	1,00	— 0,65
			0,70	0,35	+ 0,35				0,25	0,90	— 0,65
37.	»	Ewa.	0,84	0,35	+ 0,49	47.	»	Bal.	0,30	1,12	— 0,82
			1,08	0,49	+ 0,59				0,25	0,70	— 0,45
			0,88	0,63	+ 0,25				0,25	0,63	— 0,38
38.	»	Bla.	0,30	2,38	— 2,08	48.	»	Tsch.	0,96	0,99	— 0,03
			0,25	1,50	— 1,25				1,30	0,90	+ 0,40
			neg.	1,30	— 1,30				0,99	0,72	+ 0,27

I. Klinische Erfahrung mit Bovintuberkulin.

In dem ersten Teil meiner Arbeit habe ich bereits auf die früheren Beobachtungen hingewiesen, wonach in einem gewissen Prozentsatz der tuberkulösen Erkrankungen alleinig oder stärker positive Reaktionen nur mit P.T. zu erzielen waren. Deshalb ist das bovine Tuberkulin seit einigen Jahren am Basler Kinderspital in besonderen Fällen angewendet worden. Wenn bei einem Patienten der Verdacht auf eine tuberkulöse Infektion vorliegt, so wird im allgemeinen bei der Durchführung der Tuberkulin-Proben in folgender Weise vorgegangen:

Bei der Untersuchung durch die Poliklinik oder direkt bei der Aufnahme auf die Station wird zunächst eine Salbenprobe nach Moro angelegt. Ergibt diese Probe kein positives Resultat, so wird die Impfung intrakutan nach Mantoux in einer Verdünnung 1 : 1000 und 1 : 100, d. h. mit 1/10 und 1 mg, wiederum mit humanem Tuberkulin fortgesetzt. Erfolgt auch jetzt keine positive Reaktion, trotz Bestehenbleibens des klinischen Verdachtes auf eine spezifische Erkrankung, so gelangt der bovine Mantoux in der Verdünnung von 1 mg (1 : 100) zur Anwendung.

Dabei hat es sich nun herausgestellt, daß in den Jahren 1942 bis 1946, berechnet auf die Gesamtzahl der aufgenommenen tuberkulösen Erkrankungen, es in 5% der Fälle mit Hilfe des P.T. gelungen ist, die frühzeitige Diagnose einer tuberkulösen Infektion aufzudecken. Aus den mir zur Verfügung stehenden Krankengeschichten habe ich die folgenden 15 Fälle ausgewählt, die beweisen, wie es gelingt, mit Hilfe des P.T. eine primär positive Tuberkulinreaktion zu erzielen, *wobei die Diagnose jeweils im Verlaufe der nächsten Wochen durch das Positivwerden auch der Mantouxschen Reaktion mit A.T. bestätigt wurde.*

Die Fälle Nr. 1—7 zeigen in einwandfreier Weise den positiven Ausfall der Reaktion mit P.T. zu einem Zeitpunkt, da durch das A.T. noch keinerlei Beweis für das Vorliegen einer Primär-Tbc. erbracht werden kann. Nur der Fall Nr. 5 bietet dabei einige Besonderheit, indem es sich um einen 10 Monate alten Säugling handelt, bei dem sogar die Wiederholung der Impfung mit A.T. zu einem Wiederaufflammen der Reaktion des bovinen Mantoux noch nach 13 Tagen führte.

FALL 1. *Edmund H.* (1½ Jahre), ein pastöser Knabe, wird mit Bronchitis eingeliefert, die auf Ephetonin und Bronchitiskessel allmählich abheilt. Nebenbei wird eine wenig aktive Hilus-Tbc. gefunden.

Rö.-Befund: Vergrößerter Hilus re., le. fleckige Zeichnung bds. perihilar. Später nimmt die Verschattung in bd. Hilus zu. Höchste Skg. 11/30 afebriler Verlauf — nach Hause entlassen.

Tbin.-Proben:	2. Tg.	5.	8.	12.	21.	nach weit. 2 Mo.
Pirquet	neg.					
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.				
» 1 : 100 »			neg.			pos.
» 1 : 100 bov.				pos.(?)	pos.	

FALL 2. *Madeleine E.* ($\frac{1}{2}$ Jahre), Status nach Otitis med. ac. pur. bds. wird Pat. mit Verdacht auf bronchopneumonische Herde eingewiesen. Die Bronchitis heilt bald ab, doch decken Rö.-Bild und Tbin.-Proben eine ak. Lungen- und Mediastinal-Tbc. auf. Pat. geht afebril zur Höhenkur.

Tbin.-Proben:	1. Krht.	9 Mo. später	weitere 6 Wo. sptr.
Pirquet	neg.		
Mant. 1 : 1000 hum.	neg.	neg.	
» 1 : 100 »	neg.	neg.	pos.
» 1 : 100 bov.		pos.	

FALL 3. *Verena N.* (2 Jahre) wird wegen Anorexie nach Enteritis und Pyurie eingewiesen. Das Rö.-Bild (fleckige Verschattung im re. Hilus) und die Tbin.-Proben weisen auf eine wenig aktive Hilusdrüsen-Tbc. hin, trotzdem die Skg. nur 8/20 beträgt. Le. subfebrile Temperaturen im Verlauf. Pat. geht in gebessertem Zustand nach 6 Wo. zur Erholung aufs Land.

Tbin.-Proben:	1. Tg.	4.	8.	14.	36.
Pirquet	neg.				
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.			
» 1 : 100 »			neg.		pos.
» 1 : 100 bov.				pos.	

FALL 4. *Peter B.* (1 Jahr) kommt mit einer unspez. (haemolyt. Streptokokken) Lymphadenitis colli und einer Otitis med. catarrh. Es wird ferner eine kaum aktive Hilus-Tbc. entdeckt. (Rö.-Befund: Fleckförmige Verschattung am re. Hilus, Hilus bds. unscharf begrenzt.) Interkurrent tritt eine Bronchiolitis auf, die ausgeheilt wird. Pat. wird in gutem Zustand geheilt nach Hause entlassen.

Tbin.-Proben:	1. Tg.	5.	10.	13.	34.
Pirquet	neg.				
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.			
» 1 : 100 »			neg.		pos.
» 1 : 100 bov.				pos.	

FALL 5. *Verena E.* (10 Monate) kommt mit pertussoidem Husten nach Grippepneumonie als Verdacht auf Tbc. zur Abklärung. Rö.-Bild zeigt eine umschriebene Verschattung im Gebiet des re. Oberfeldes, im Anschluß an den re. Hilus. Im Verlauf des 6monatigen Spitalaufenthaltes bildet sich der Herd

schön zurück, der re. Hilus bleibt aber vergrößert, mit verstärkter Strangzeichnung. Das Kind kann in ordentlichem Zustand nach der Höhe verschickt werden.

Tbin.-Proben:	1. Tg.	5.	8.	12.	nach 25 Tg.
Pirquet	neg.				
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.			
» 1 : 100 »			neg.		pos. (u. Aufl.-Rkt. d. Bov.)
» 1 : 100 bov.				pos.	

FALL 6. *Paul G.* (22 Monate). Pat. klagt seit 2 Wo. über Husten, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Jetzt typische Bronchitis. Das Röntgen-Bild zeigt jedoch bds. ziemlich breite, nicht ganz scharf begrenzte Hili, mit mäßigen Strangzeichnungen. Skg. erhöht, Weltmann deutlich verkürzt, Temp. z. T. subfebril lassen die Diagnose auf Hilus-Tbc. in günstiger Rückbildung stellen. Pat. wird zur Nachkur in die Höhe entlassen.

Tbin.-Proben:	2. Tg.	5.	8.	20.	23.
Pirquet	neg.				
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.			
» 1 : 100 »			neg.		pos.
» 1 : 100 bov.				pos.	

FALL 7. *Gerhard F.* (2 Jahre), stark dystrophes Rückwandererkind, hat seit 3 Wo. Temp. und eine stoßweise Atmung, relative Dämpfung li. Das Röntgen-Bild: Streifenförmige Verschattung im re. Mittelfeld und li. paracardial. Skg. stark erhöht, Temp. sub-afebril. Nach 6 Wochen ist das Infiltrat li. unten verschwunden, bd. Hili sind vergrößert und unscharf. Wird in gutem AZ, nach 3 Monaten in die Heilstätte entlassen.

Tbin.-Proben:	1. Tg.	4.	7.	10.	nach 4 Wo.
Moro	neg.				
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.			neg.
» 1 : 100 »			neg.		pos.
» 1 : 100 bov.				pos.	

Bei Fall 8 und 9 sehen wir die gleiche Reihenfolge der Tuberkulinreaktion bei zwei Kindern mit Pleuritis mediastinalis superior tuberculosa (med. sup.) und auch hier die Bestätigung der Reaktion des P.T. nach 1—2 Wochen durch das humane Tuberkulin.

FALL 8. *Michel G. Sch.* (10 Monate), Einweisung mit Grippepharyngitis und Otitis med., die abheilen. Im Lungenbild sieht man das typ. Bild einer Pleuritis med. sup. Lediglich die Temp. zeigt längere Zeit subfebrile Schwankungen, sonstige Untersuchungen neg. Das Allg.-Befinden ist gut. Wird zur Nachkur in die Höhe geschickt.

Tbin.-Proben:	10. Tg.	13.	19.	23.	36.
Moro	neg.				
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.			
» 1 : 100 »			neg.		pos.
» 1 : 100 bov.				pos.	

FALL 9. *Jean C.* (1 Jahr) liegt mit einer Bronchitis und Otitis med. re. auf der Station. Die Lungenaufnahme zeigt: deutliche Verbreiterung des Mediastinums mit Zipfelbildung, li. Hilus vergrößert. Im Verein mit den Tbin.-Proben wird eine Pleuritis med. tbc. diagnostiziert. Nach 4 Wochen langsamer Rückgang d. Verbreiterung, Skg. normal, gute Gewichtszunahme. Pat. wird in gutem Zustand nach Hause entlassen.

Tbin.-Proben:	2. Tg.	5.	8.	12.	23.
Pirquet	neg.				
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.			
» 1 : 100 »			neg.		pos.
» 1 : 100 bov.				pos.	

Dann folgen drei Kinder mit anfangs z. T. recht schwacher Tuberkulinempfindlichkeit (Fall Nr. 10, 11, 12), die uns jedoch einen interessanten Einblick in die Entwicklung der Tuberkulinempfindlichkeit geben.

Bei Fall 10 wiederholt sich die positive Reaktion auf P.T. mehrmals, doch erreicht Pat. erst nach 9 Monaten eine positive Reaktion auf A.T. in der Verdünnung von 10 mg (1 : 100).

Der nächste Pat. (Fall 11), ein erst 7monatiger Säugling, reagiert wechselnd, so daß man Zweifel an der Spezifität der Reaktion auf P.T. vom 12. Krankheits-tag erheben kann, doch sprechen die folgenden positiven bovinen und humanen Reaktionen dagegen, trotzdem die Impfung auf P.T. am 37. Tage zweifelhaft ausfiel. Dies möchte ich eher auf eine fehlerhafte Technik zurückführen. Bei Fall 12 ist die schwache Reaktionsfähigkeit wohl auf die allgemeine Dystrophie (Rückwandererkind!) zurückzuführen, denn erst die P.T.-Reaktion am 64. Tage fällt positiv aus. Auch hier ist interessant, daß die Tuberkulinprobe mit A.T. noch 3 Tage vorher in der gleichen Konzentration negativ ausfiel. Ja selbst nach weiteren 4 Wochen ist die Reaktionsfähigkeit des Organismus noch nicht genügend stark gegenüber dem A.T., um auf einen Mantoux 1 : 100 zu reagieren, und erst 7 Wochen nach der ersten positiven Reaktion des P.T. vermag auch der Mantoux 1 : 1000 die Diagnose zu bestätigen. Dies ist geradezu als klassischer Fall für die frühe Reaktionsfähigkeit des P.T. in vereinzelt Fällen zu bezeichnen.

FALL 10. *Erica H.* (14 Monate) kommt zunächst wegen einer Pharyngitis und Otitis med. In dieser Zeit wird bei der Mutter eine offene Tbc. festgestellt. Das Lungenbild des Kindes zeigt den re. Hilus vergrößert, le. fleckige Zeichnung der re. Lunge und Verbreiterung des Mediastinalschatens. Skg. erhöht, Temp. sub- bis afebril. Zusammen mit den Tuberkulinproben ergibt sich die Diagnose einer akuten Lungen-Hilus-Tbc.

Tbin.-Proben:	2. Tg.	5.	8.	12.	nach 2 Mo.	nach 9. Mo.
Pirquet	neg.					
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.				neg.
» 1 : 100 »			neg.			pos.
» 1 : 100 bov.				pos.	pos.	pos.

FALL 11. *Margrit H.* (7 Monate) kommt zur Abklärung auf Tbc., da die Mutter seit 2 Monaten in der Heilstätte ist, Vater vor einem Monat an Lungen-

entzündung gestorben(?). RÖ.: vereinzelt kleinflöckige Herdchen in bd. Lungen, die später eher deutlicher werden. Skg. normal, BK. im Magensaft: neg.

Tbin.-Proben:	2. Tg.	5.	8.	12.	32.	37.	48.	n. 8 Wo.	n. 5 Mo.
Pirquet	neg.								
Mant. 1 : 1000 hum.			neg.					pos.	pos.
» 1 : 100 »			neg.		neg.				
» 1 : 100 bov.				pos.		neg.(?)	pos.		

Wiedereintritt nach 8 Wo. mit Katarrh der ob. Luftwege, Bronchitis, Otitis med. catarrh. dupl. Der Lungenbefund ist unverändert, es kommt im Verlauf zur allmählichen Verkalkung d. re. Hilus. Le. subfebrile Temp., dagegen zweimal neg. Tierversuch mit Magensaft. Wird nach 8 Monaten gebessert entlassen.

FALL 12. *Vreneli B.* (17 Monate), ein Rückwandererkind, das mit Dystrophie und Pertussisverdacht eingewiesen wird. Im Spital tritt karchelnde, stoßweise Atmung auf, und die bisher negativen Tuberkulinreaktionen werden positiv. Das Lungenbild zeigt bds., vor allem re., vergrößerte, schlecht abgegrenzte Hili, ferner bds. Vergrößerung d. Mediastinums in den oberen Partien, die später langsam zurückgeht. Pat. nimmt an Gewicht ab und ist appetitlos, so daß eine aktive Lungen-Tbc. festgestellt werden kann. Wird nach 5 Mo. in gebessertem Zustand und in gutem AZ. nach Hause entlassen.

Tbin.-Proben:	1. Tg.	4.	21.	61.	64.	n. 4 Wo.	n. 7 Wo.
Moro	neg.						
Mant. 1 : 1000 hum.			neg.				pos.
» 1 : 100 »			neg.	neg.		neg.	
» 1 : 100 bov.					pos.		

Die restlichen Fälle Nr. 13—16 möchte ich insofern gesondert behandeln, als dort im Mittel 20—40 Tage zwischen der letzten Impfung mit A.T. und der folgenden mit P.T. liegen. Es fällt deshalb gegenüber einem kritischen Beobachter schwer zu beweisen, daß nach diesem etwas größeren Intervall nur das P.T. eine positive Reaktion hat geben können, da eventuell eine primäre Wiederholung der Impfung mit A.T. das gleiche Resultat gezeigt hätte. Dies trifft besonders für die Fälle Nr. 16, 14 und 13 zu, da dort auch die Impfung mit A.T. 3 bzw. 6 Tage nach dem positiven bovinen Mantoux bereits dieselbe Reaktion ergab. Bei Fall Nr. 15 sehen wir bei Vorliegen einer Pleuritis med. sup. und einer fleckförmigen Verschattung im re. Hilus nur einmal am 42. Krankheitstag eine positive Reaktion auf P.T. Ich konnte jedoch 2 Jahre später durch eine Wiederholung des humanen Mantoux 1 : 100 sowie durch eine RÖ.-Kontrolle die Tatsache der seinerzeit überstandenen Primär-Infektion bestätigen.

FALL 13. *Josef St.* (10 Monate) kommt mit einer Pneumonie des li. U.-Lappens, die nur auf Penicillin anspricht. Daneben bestand ein großes Hilusdrüsenpaket re. mit Haarlinie. Tuberkulinproben erst negativ, werden bei Wiedereintritt mit Angina und Pharyngitis positiv. Pat. geht nach 8 Monaten in gut erholtem Zustand zur Nachkur in die Höhe. Skg. 7/18, Weltmann normal, Pat. nimmt zu und ist afebril.

Tbin.-Proben:	1 Krht.	nach 2 Mo.	n. weit. 20 Tg.	26.
Pirquet	neg.	neg.		
Mant. 1 : 1000 hum.	neg.	neg.		
» 1 : 100 »	neg.	neg.		pos.
» 1 : 100 bov.			pos.	

FALL 14. *Ruth G.* (20 Monate), Status nach Pneumonie, noch le. Husten und massive Dämpfung über d. re. Lunge. Die Lungenaufnahme zeigt ein mäßiges Infiltrat im re. Oberlappen, Hili unscharf verbreitert, Haarlinie re. Die Infiltration geht bald zurück, es bleibt eine geringe Verschattung im re. Mediastinum, bds. nicht gut abgegrenzte, vergrößerte Hili. Zusammen mit der le. erhöhten Skg. und den Tuberkulinproben ergibt sich die Diagnose auf Primär-Tbc., in günstiger Rückbildung begriffen. Pat. wird zur Höhenkur entlassen.

Tbin.-Proben:	3. Tg.	6.	11.	33.	40.
Pirquet	neg.				
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.			
» 1 : 100 »			neg.		pos.
» 1 : 100 bov.				pos.	

FALL 15. *Verena K.* (10 Monate) kommt wegen Husten und Gewichtsstillstand zur Abklärung. Vater d. Mutter und Mutter offene Tbc. Das Rö.-Bild zeigt eine deutliche Verbreiterung des Mediastinums oben re. und fleckförmige Verschattung im re. Hilus. Verlauf: Temp. sub-afebril, Skg. le. erhöht, Pat. gedeiht sonst aber gut. Geht zur Höhenkur.

Thin.-Proben:	3. Tg.	6.	9.	12.	33.	42.	n. 6 Wo.	n. 2 J.
Pirquet-Moro	neg.				neg.			
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.						
» 1 : 100 »			neg.				neg.	pos.
» 1 : 100 bov.				neg.		pos.		

FALL 16. *Kurt H.* (9 Monate) kommt wegen akuter Dyspepsie und anhaltend pertussoidem Husten. Vater hat seit 2 Jahren einen Pneumothorax, ist aber ohne Auswurf, Husten und afebril. Der Rö.-Befund: stark ausgeprägte Pleuritis mediast. und fleckige Lungenzeichnung d. Mittelfelder sowie die Tuberkulinproben sichern die Diagnose einer Primär-Tbc. Der Lungenbefund bessert sich langsam, und da das Kind sonst gut gedeiht, wird es in hausärztliche Kontrolle entlassen.

Thin.-Proben:	1. Tg.	4.	8.	nach 48 Tg.	51.
Pirquet					
Mant. 1 : 1000 hum.	neg.				
» 1 : 100 »		neg.			pos.
» 1 : 100 bov.			neg.	pos.	

Hiernach scheint es, daß ein Teil der tuberkulösen Infektionen früher durch die Verwendung des P.T. aufgedeckt werden könne, als es durch A.T. gelingt.

Gewisse Bedenken gegenüber der Schlüssigkeit dieses klinischen Beweises für ein früheres Ansprechen des P.T. gegenüber dem A.T. dürfen aber nicht unterdrückt werden. Das Eigentümliche bei den hier mitgeteilten Fällen liegt darin, daß es sich um frühe Kleinkinder-Tuberkulosen handelt, die bei der Klinikaufnahme noch keine Allergie entwickelt hatten. Der Zufall kann es bringen, daß nach vergeblicher Testung mit A.T. der günstige Zeitpunkt gerade bei der Prüfung mit P.T. erreicht ist, indem der Organismus dann allergisch geworden ist. Dieser Einwand ist immer zu erheben, wenn der zeitliche Abstand der letzten erfolglosen Probe mit A.T. von der erfolgreichen mit P.T. mehrere Wochen oder gar Monate beträgt. Die Beispiele 6, 12, 13, 14 und 16, also fast ein Drittel des Materials, lassen diesen Einwand zu.

Ein weiterer Einwand ist der, daß manche P.T.-Reaktionen vermutlich aspezifisch-parallergisch sind. Dieser Verdacht liegt nahe bei Beispiel 10, wo es 9 Monate dauert, bis auch auf A.T. eine Reaktion erfolgt, und bei Beispiel 15, wo dies erst nach 2 Jahren eintritt.

Es erscheint also doch zweifelhaft, ob für die Tuberkulindiagnostik durch das Mitverwenden von P.T. ein allgemeiner Vorteil erreicht wird. Es bleiben vereinzelte Fälle, wo diese Aussage bejaht werden kann.

II. Klinische Erfahrungen mit Bovintuberkulin.

Bereits kurz nach der Einführung der Tuberkulinproben haben vereinzelte Autoren ihre Zweifel an deren Spezifität in besonderen Fällen geäußert. Es handelte sich dabei um solitär auftretende positive Kutireaktionen, bei denen eine tuberkulöse Infektion durch den weiteren klinischen Verlauf nicht bestätigt werden konnte oder aber eine spätere Wiederholung der Impfung anhaltend negative Resultate zeigte.

Wir sehen daraus, daß die Tuberkulinreaktion, an sich ein streng spezifischer Vorgang, durch unspezifische Einflüsse mitbestimmt werden kann. Bereits *von Pirquet* beobachtete stark auffallende Tuberkulinreaktionen, die er als «skrofulöse Reaktionen» bezeichnete, wobei er eine Beziehung zu der Konstitution des betreffenden Individuums herstellte und eine noch unbekannte Beziehung zwischen Tbc. und «Lymphatismus» annahm. Die Entstehung einer Tuberkulinempfindlichkeit auch ohne überstan-

dene tuberkulöse Infektion geben 1906 *Wassermann* und *Bruck* an. Sie soll vor allem bei Diphtherie, Kuhpockenimpfung und Kuhmilchallergie vorkommen und sie bezeichnen sie als unspezifische Reaktion, wobei daran gedacht wird, daß die Patienten durch eine vorangegangene Serumbehandlung evtl. sensibilisiert worden sind. Ein Jahr später nehmen *Engel* und *Bauer* (17) in sehr kritischer Form Stellung zur Frage der Spezifität der Tuberkulinreaktion, namentlich beim Säugling. Sie bringen als Beweis 6 Fälle von Säuglingen mit positiven Kutireaktionen, von denen 5 mit großer Wahrscheinlichkeit Tbc.-frei sind. Ferner schließen sie sich der Beobachtung von *Moro* und *Doganoff* (zit. bei *Engel* u. *Bauer*) an, die bei skrophulösen Kindern oft besonders starke Reaktionen sahen. Verf. schließen daraus, daß die Tuberkulinproben im allgemeinen spezifisch sind, jedoch beim Säugling eine positive Reaktion durch Parallergie vorgetäuscht sein kann.

Dem gegenüber stehen die Ansichten von *Herrmann* (6), die trotz einer reichlichen Anzahl von Fällen mit exsudativer Diathese innerhalb vier Jahren keine unspezifische Reaktion beim Säugling gesehen haben will. Auch *Feer* (19) zweifelt nicht an der Echtheit der Tuberkulinreaktion beim Säugling, doch warnt er davor, vorgetäuschte Reaktionen als echt anzusehen, wobei er betont, daß Reaktionen, die nach 48 Stunden verschwinden, als unspezifisch zu bezeichnen sind.

Im weiteren Verlauf haben jedoch auch andere Untersucher die Arbeiten von *Engel* und *Bauer* bestätigen und noch neue interessante Beobachtungen hinzufügen können. So ist auch *Nothmann* (14) davon überzeugt, daß es unspezifische Reaktionen bei Säuglingen gibt, die Verf. in 3 Fällen mit exsudativer Diathese beschreibt; ferner bei Säuglingen mit chronischer Ernährungsstörung und akuter Exacerbation, bei denen sogar allergische Reaktionen mit Temperaturerhöhung auftraten, aber bei späteren Wiederholungen der Tuberkulinproben nur negative Resultate erzielt wurden. Verf. sieht dabei, auf Grund der damit verbundenen Allgemeinreaktion, die Möglichkeit einer Albumosenreaktion, im Sinne der allgemeinen gesteigerten Empfindlichkeit des Säuglings gegenüber subkutan eingeführten Lösungen, da sonst mit Sicherheit auch in der Folge keinerlei tuberkulöse Erkrankungen festgestellt werden konnten.

Auch *Bernheim-Karrer* (22) glaubt auf Grund einzelner Befunde an eine aspezifische Überempfindlichkeit der Haut, die in solchen Fällen durch den Lymphatismus geschaffen sei. Die Diagnose auf Tbc. kann hierbei nach seiner Meinung nur durch die subkutane Tuberkulinreaktion erklärt werden. *Freund* (23) bringt den Fall eines Kindes, das anfangs negative Tuberkulinproben zeigte, um dann aber während einer Idiosynkrasie gegen Kuhmilch über Monate stark positiv auf Tuberkulin zu reagieren. Nach Abklingen der Erscheinungen durch die Idiosynkrasie sind die Tuberkulinproben jedoch wieder negativ ge-

worden, und es fand sich auch kein Anhaltspunkt für eine durchgemachte tuberkulöse Infektion. Verf. äußert den Verdacht, daß wie gegen Kuhmilch auch eine vorübergehende Allergie gegen einen Bestandteil des Tuberkulins vorgelegen hat. Vergleichende Proben mit Carbolglyzerin fielen negativ aus. Auch *Singer* (18) berichtet über einen Fall eines männlichen Säuglings (11 Mon.) mit angeblicher *Dystrophia adiposogenitalis*, der auf mehrfache Pirquet- und Moro-Proben negativ reagierte, um lediglich auf die intrakutane Tuberkulinapplikation eine mehrmalige positive Reaktion zu zeigen, die sich sogar bei subkutaner Injektion bis zur *Urticaria* steigerte. Auch hier ergab der Kontrollversuch mit dem verwendeten Tuberkulin keine besondere Reaktion, so daß Verf., da keinerlei tuberkulöse Infektion nachzuweisen war, an eine Idiosynkrasie gegen Tuberkulin oder an einen möglichen Zusammenhang mit der festgestellten Drüsenstörung denkt.

Wir haben gesehen, daß unter Beachtung der 4 von *Hauduroy* (24) für den positiven oder negativen Ausfall einer Tuberkulinreaktion geforderten Kardinalpunkte, wie

1. Art der Anwendung des Tuberkulins,
2. Dosierung des Tuberkulins,
3. Korrekte Ablesung der Reaktion,
4. Wert des verwendeten Tuberkulins,

einwandfreie Fälle in der Literatur zur Beobachtung gelangt sind, die die Möglichkeit einer unspezifisch-parallergischen Reaktion auf A.T. nachgewiesen haben.

Ich möchte nun im folgenden auf einige ähnliche Beobachtungen über unspezifisch-parallergische Reaktionen bei der Verwendung des bovinen Tuberkulins an der Basler Kinderklinik aufmerksam machen und sie im einzelnen besprechen.

Die Anwendung des P.T. geschah unter den gleichen Bedingungen, wie ich sie eingangs beschrieben habe, nach negativem Ausfall aller Tuberkulinproben mit A.T. bis zur Verdünnung von 1 : 100 und bei Bestehenbleiben des Verdachtes auf eine tuberkulöse Infektion.

FALL 1. *Roland B.* (18 Monate):

Anamnese: Eltern gesund, Großmutter 1910 in Davos — hustet. Fieberhafte Angina vor 14 Tg., seitdem starker Husten, jetzt erneuter Fieberanstieg.

Klin. Befund: Asthmoide Bronchitis, feuchte, nicht klingende Rg. über bd. Lungen, mittelblasig.

Rö.-Befunde: Hili bds. vergrößert, fleckige Aussaat in bd. Lungen, Haarlinie re. Nach 4 Wo.: Wesentlicher Rückgang d. fleckigen Aussaat in bd. Lungen, Hili noch etwas vergrößert, Haarlinie re.

Laborbefund: Skg. 59/91 — nach 3 Wo. Mikro-Skg. 5/10 Di. im Ausstrich: neg. — Weltmann: 1. BK. Magensaft: neg. — Blutbild: o. B.

Tag d. Impfung	1.	4.	10.	8 Mo. später	20 Mo. später
Pirquet	neg.			neg.	Moro : neg.
Mant. 1 : 1000 hum.				neg.	neg.
» 1 : 100 »			neg.	neg.	
» 1 : 100 bov.		pos.			

Epikrise: Eine asthmoide Bronchitis, die sich auf Cibazol und Asthmolysin-Ipedrin schnell bessert. Interkurrent banaler Infekt, weitgehende Resorption d. Lungeninfiltrate, ausgezeichnetes Allgemeinbefinden. Aufgefaßt als inaktive Lungen-Tbc.

Diagnose bei Wiedereintritt 8 Mo. später: Nach Masern, Varicellen und Pertussis wird Pat. mit Komplikationen (abszedierende Furunkel und Broncho-pneumonie) eingewiesen. 1 Mo. später geheilt entlassen.

Diagnose bei Wiedereintritt 20 Mo. später: Kind leidet seit 4 Mo. an Asthma, vorübergehende Anfälle bessern sich auf Asthmolysin. Einweisung jetzt mit leichter Tracheobronchitis und Rhinitis. Durchleuchtung o. B.

Die Reihenfolge der Tbin.-Proben ist ungewöhnlich, doch folgt der positiven Reaktion auf P.T. am 4. Tage eine negative Reaktion mit A.T. der gleichen Konzentration am 10. Tage. Die interkurrenten Krankheiten (Masern-Varicellen-Pertussis) könnten bei der Wiederholung nach 8 Monaten eine anergische Phase bedingen, doch sind auch die Proben nach 20 Monaten negativ, wobei wir hören, daß Pat. seit 4 Monaten anfallsweise an Asthma bronchiale leidet.

Zusammen mit der ersten Diagnose «asthmoide Bronchitis» ergibt sich das Bild einer unspezifisch-parallergischen Reaktion gegenüber dem P.T. bei Vorliegen einer asthmoid-allergischen Konstitution, ohne daß eine Tuberkuloseinfektion vorliegt.

FALL 2. Heidi R. (6 Monate):

Anamnese: Starke tuberkulöse Belastung bd. Eltern (nie offen). Vater chron. Sinusitis — Mutter mit 6 J. in Davos. Zwei Geschwister gesund. Seit 8 Tg. Husten und Temp., vor 2 Tg. generalisiertes Exanthem (Aussage der Mutter), hoher Temperaturanstieg, Erbrechen, starker Husten.

Klin. Befund: L. Conjunctivitis, Rachen und Tonsillen gerötet, über bd. Lungen unten feuchte-mittelblasige Rg., spastischer Husten, karchelnde Atmung (Lingua geographica).

Rö.-Befund: Nach li. verbreiteter Mediastinalschatten mit Zipfelbildung im Bereich der Herztaille. Re. grob- und feinfleckige Verschattung perihilär. Nach 8 Mo.: Bds. vergrößerte Hili — die Zacke an der Herztaille ist kleiner geworden. Nach 9 Mo.: Weiterer Rückgang der Mediastinalzacke, Lungenfelder so gut wie frei.

Laborbefund: Skg. 15/42, nach 8 Mo.: 16/35 (nie stärker erhöht), Weltmann: 1, später 4.

					(8 Mo. später)			(15 Mo. später)			
Tag d. Impfung	11.	15.	19.	1.	4.	8.	17.	60.	2.	6.	11.
Pirquet	neg.			neg.					neg.		
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.			neg.					neg.	
» 1 : 100 »			neg.			neg.		pos.(?)			neg.
» 1 : 100 bov.							pos.				

Epikrise: Bronchitis, le. Pharyngitis und Conjunctivitis, intercurrent Otitis med. catarrh. duplex. — Noch etwas karchelnder Husten, sonst gute Gewichtszunahme. Zur Kontrolle empfohlen.

Diagnose bei Wiedereintritt 8 Mo. später: Rhinitis, le. Conjunctivitis und Otitis media catarrh. bds. Wird wegen vergrößerter Hilusdrüsen und pos. Tuberkulinproben in die Höhe zur Kur geschickt.

Diagnose bei Wiedereintritt 15 Mo. später: Allgemein unterentwickeltes Kind wird mit Pertussisverdacht eingewiesen. Befund: Keine typ. Pertussis, dagegen fieberhafte Bronchitis und le. Otitis med. catarrh.

Beim zweiten Spitalaufenthalt positive Reaktion auf P.T. sowie gleichfalls leichte Reaktion auf A.T. 1 : 100 1½ Monate später. Trotz der starken familiären Belastung mit Tbc., der Mediastinal-Pleuritis sowie der zeitweise vergrößerten Hili im Rö.-Bild muß die Diagnose einer Primär-Tbc. durch die Folge abgelehnt werden.

Pat. bietet gleichfalls die Zeichen einer allergischen Diathese (Lingua geographica, spastischer Husten, chronisch recidivierende Bronchitis, Conjunctivitis, Rhinitis und Otitis media), die auch hier die passager unspezifische Reaktion des P.T. und leichte Reaktion des A.T. bedingt haben.

FALL 3. Willi W. (12 Monate):

Anamnese: Eltern gesund, Pat. nach d. Geburt asthmoide Bronchitis und mit 3 Mo. angeblich le. Milchschorf. Jetzt Einweisung mit Husten und starkem Stridor. Temp. 38,0.

Klin. Befund: Rachen und Tonsillen diffus gerötet, starker in- und expiratorischer Stridor, Husten nicht aphonisch. Hinten le. Rg. bds., paravertebral Atemgeräusch abgeschwächt.

Rö.-Befund: Dem Mediastinalschatten re. oben ansitzende, nach außen konkave, scharf abgegrenzte Verschattung. Mediastinalschatten im ganzen verbreitert, Nach 4 Wo.: Die Verschattung im re. Oberfeld hat sich deutlich zurückgebildet, Haarlinie re. Nach 1½ J.: Mäßig verstärkte Hili bds., re. leichte Haarlinie (keine kalkdichten Schatten).

Laborbefund: Skg. 5/14, später 8/19. Weltmann 1, später 0. Magensaft im Ausstrich und Tierversuch: neg.

Tag d. Impfung	4.	8.	14.	26.	47.	10 Mo. sptr.
Pirquet	neg.					
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.				neg.
» 1 : 100 »			neg.		neg.	neg.
» 1 : 100 bov.				pos.		

Epikrise: Pat. kam mit Pseudokrupp, der auf Apomorphin und Privin-Spray rasch sistierte. Das Rö.-Bild zeigte eine Mediastinal-Pleuritis sup. dext. Entlassung in gutem Zustand nach Hause.

Hier tritt die lymphatische Diathese des Pat. noch deutlicher in Erscheinung. Anamnestisch finden wir wieder eine asthmoide Bronchitis, mit 3 Monaten leichten Milchschorf, und auch die augenblickliche Erkrankung (Pseudokrupp) weist klar darauf hin. Da auch die Tuberkulinproben mit A.T. nach

10 Monaten die einmalige positive Reaktion des P.T. nicht bestätigen, muß diese sowie die gleichzeitig bestehende Pleuritis mediastinalis superior als unspezifisch angesehen werden.

FALL 4. *Richard R.* (15 Monate):

Anamnese: Eltern gesund, Pat. hustet seit 3 Mo., angeblich schleimig. Wird von der Poliklinik wegen Tbc.-Verdacht eingewiesen.

Klin. Befund: Karchelnde, rasselnde Atmung, Giemen über bd. Lungen, von d. Bronchien weitergeleitete Rg., interkurrent Tonsillitis mit Dyspepsie, später Pharyngitis und Otitis med. catarrh.

Rö.-Befund: Deutlich nach re. verbreiteter Mediastinalschatten, li. Hilus vergrößert, sternförmig ausgezogen. Streifige Verschattung von den Hili nach peripher und unten. Nach 8 Mo.: Le. Rückgang d. Mediastinalverschattung, keine wesentliche Veränderung sonst. Nach 3 J.: Hili bds. stark vergrößert, nach unten und peripher streifig ausgezogen, sonst o. B.

Laborbefund: Höchste Skg. 18/36, später 9/22. Weltmann 2, später 4. Magensaft im Ausstrich: neg.

Tag d. Impfung	3.	9.	13.	35.	3 J. später
Pirquet	neg.				
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.			neg.
» 1 : 100 »			neg.		neg.
» 1 : 100 bov.				pos.	

Epikrise: Typ. Mediastinalpleuritis mit le. Verschattung auf der li. Seite. Interkurrente Krankheiten werden ausgeheilt. Da der Lungenprozeß wenig Veränderung zeigt, wird Pat. zur Kur in die Höhe geschickt.

Diagnose beim Wiedereintritt nach 6 Mo.: Bronchitis, spastischer Husten, Otitis med. catarrh. duplex. Besserung in wenigen Tagen. Lungen-Rö.-Befund seit dem letzten Mal unwesentlich verändert.

Einmalig positive Reaktion des P.T. am 35. Krankheitstage, alle andern Anzeichen einer durchgemachten tuberkulösen Infektion fehlen auch bei der Nachkontrolle nach 3 Jahren. Abgesehen von der Mediastinalpleuritis, sind die starke Verbreiterung der Hili und die vorübergehenden Befunde im Rö.-Bild mit Wahrscheinlichkeit auf die wiederholten spastischen Bronchitiden zurückzuführen. Im Zusammenhang mit den immer recidivierenden katarrhalischen Prozessen ist auch bei diesem Pat. eine starke allergische Komponente anzunehmen.

FALL 5. *Bruno B.* (23 Monate):

Anamnese: Eltern gesund, akuter Temp.-Anstieg auf 39,0, wird mangels Pflege eingewiesen.

Klin. Befund: Pastöser Habitus, rasselnder Husten, Lungen ausk. o. B. Temp. 38,2.

Rö.-Befund: Auffallend rundlich verbreiteter Mediastinalschatten, rechte Mitte. Etwas fleckige Hili. Ziemlich breites Herz. Feine Haarlinie re. Nach 14 Tagen: Die Mediastinalverbreiterung ist deutlich zurückgegangen, Hili noch etwas fleckig.

Laborbefund: Skg. (höchste) 27/57, beim Austritt 13/28. Blutbild: o. B. Weltmann: 3. Tierversuch mit Magensaft: neg.

Tag d. Impfung	1.	4.	8.	11.	30.	56.
Moro	neg.					
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.				
» 1 : 100 »			neg.		neg.	neg.
» 1 : 100 bov.				pos.		

Epikrise: Pastöser Pat. mit Rhinopharyngitis und Mediastinal-Pleuritis. Wegen Verdacht auf Primär-Tbc. in Überwachung durch den Hausarzt entlassen.

Die Deutung der unspezifischen Reaktion gegen P.T. in diesem Fall ist schwierig. Die Angaben der Krankengeschichte weisen nur das Bestehen eines pastösen Habitus, einer Mediastinal-Pleuritis und chronischer Rhinopharyngitis auf. Eine Beeinträchtigung der Tuberkulinreaktionen durch interkurrente Erkrankungen oder Medikamente konnte nicht nachgewiesen werden. Leider wurde die Nachkontrolle dieses Falles verweigert. Es bleibt die Feststellung, daß es sich um keine tuberkulöse Erkrankung handelte, da die Wiederholung der Impfung mit A.T. sowohl nach 4 wie auch nach 7 Wochen negativ ausfiel; also einmalige parallergische Reaktion auf P.T. aus unbekannter Ursache.

FALL 6, Doris R. (7 Monate):

Anamnese: Mutter als Kind mehrere Male zur Höhenkur, sonst o. B. Pat. vor 2 Mo. Pyelitis, jetzt geheilt, war seit Geburt etwas labil und neigte zu Brechdurchfällen. Seit 10 Tg. Temperaturen, Anorexie und Erbrechen, dabei Otitis med. catarrh. li., Pharyngitis und Conjunctivitis.

Klin. Befund: Pastöser Pat. mit Pharyngitis und Otitis med. li., subfebril, Rosenkranz angedeutet, sonst o. B.

Rö.-Befund: Die Bilder zeigen anfangs eine Verbreiterung des Mediastinalschattens, bei fleckiger Verschattung über bd. Lungenfeldern und verstärkter Hiluszeichnung. Nach einigen Wochen nimmt die Verbreiterung eher zu, dagegen gehen die fleckförmigen Verschattungen zurück. Nach etwa 5 Monaten ist die Mediastinalverbreiterung fast ganz zurückgegangen, es bleibt eine strangförmige Verschattung vom re. Hilus nach peripher abwärts ziehend.

Laborbefund: Skg. nie stark erhöht, höchster Wert 8/22. Rachenabstrich: Strepto- und Staphylokokken. Blutbildkontrollen dreimal normal, im Urin zeitweise mäßige Eiweiß und Bakterien (Coli).

Tag d. Impfung	7.	10.	14.	27.	34.	nach 3 J. Kontrolle
Pirquet	neg.					
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.				neg.
» 1 : 100 »			neg.			neg.
» 1 : 100 bov.				pos.(?)	pos.	

Epikrise: Hochgradige Anorexie nach Pyelitis. Mediastinal-Pleuritis mit fraglicher Lungen-Hilus-Tbc., interkurrent le. Otitis med. catarrh. Pat. wird in recht gutem Zustand, meist afebril und sehr munter nach Hause entlassen.

Anamnestisch liegt mit 5 Monaten eine Colipyelitis vor, auch später interkurrente Befunde einer Coliurie. Pat. ist labil, neigt zu Brechdurchfällen und katarrhalischen Prozessen. Mit fast 8 Monaten zweimalige positive Reaktion auf P.T. im Abstand von einer Woche. Da die Nachkontrollen nach 3 Jahren einwandfrei negativ sind, muß auch hier eine Tbc. ausgeschlossen werden. In Analogie zu den Befunden *Moros* und *Kellers*, die eine vorübergehende Tuberkulin-Hautempfindlichkeit nach Infektionskrankheiten und Coliinfektion gesehen haben, kann man auch hier die Deutung formulieren: zweimalige unspezifische Reaktion auf P.T. bei Vorliegen einer labilen Konstitution, hochgradiger Anorexie, Mediastinalpleuritis sowie zeitweiser Coliurie und Infekten durch Strepto- und Staphylokokken (Rachenabstrich).

FALL 7. *Rita W.* (6 Wochen):

Anamnese: Vater o. B., Mutter wegen cavernöser Phthise im Spital. Pat. wird zur Aufzucht ins Spital eingewiesen und zur Abklärung auf Tbc.

Klin. Befund: Eintrittsbefund o. B. Später Ablaktionsdyspepsie, vermehrte Neigung zu Pyodermien, nach 5 Monaten schwere Pertussis mit Pertussispneumonie, von der sich Pat. nur langsam erholt.

Rö.-Befund: Anfangs o. B., 8 Wo. später le. Verbreiterung d. Mediastinums mit zart streifiger Trübung im li. Mittel- und re. Mittelfeld. Nach 6 Mo.: Ausgedehnte Verschattung im re. Oberfeld (Pertussispneumonie), kein Erguß. Stärkere Hiluszeichnung bds. Nach 2 J.: Hili bds. verstärkte Zeichnung, re. stärker als li. Le. Zipfelbildung d. Mediastinums re. in Höhe d. 4. Rippe. Keine sicheren kalkdichten Schatten.

Laborbefund: Skg. 15/40, später 110/140 (Pneumonie) und 10/30 Entlassung. Weltmann (wechselnd nach interkurr. Krht.) 2-4-2.

Tag d. Impfung	7.	21.	27.	nach 2 Mo.	nach 2 J.
Pirquet-Moro				neg.	
Mant. 1 : 1000 hum.	neg.			neg.	neg.
» 1 : 100 »		neg.		neg.	neg.
» 1 : 100 bov.			pos.	pos.	

Epikrise: Ablaktionsdyspepsie. Später Mediastinalpleuritis mit interkurrent Pertussis und Pneumonie. Außerdem bestanden eine hypochrome Anaemie, leichte Rachitis und Neigung zu multiplen Hautabszessen, die auf entsprechende Ther. abgeklungen sind. Pat. wird afebril, in gutem AZ. nach Hause entlassen.

Wieder zweimalige unspezifische Reaktion eines Säuglings mit 9 und 17 Wochen auf P.T. bei starker familiärer Belastung mit Tbc. Starke Spuren durch die Mediastinalpleuritis in bezug auf die verstärkte Zeichnung der Hili (Stauung) lassen sich im Rö.-Bild nachweisen, doch muß dieser Befund auf Grund der folgenden negativen Nachkontrollen mit A.T. als unspezifisch erklärt werden. — Die Neigung zu Pyodermien, im Zusammenhang mit dem geringen Alter des Pat., indem Säuglinge bekanntlich eine gesteigerte unspezifische Empfindlichkeit gegenüber subkutan eingeführten Lösungen besitzen (*Nothmann*), möchte ich in diesem Fall als Ursache der parallergischen Reaktionen ansehen.

FALL 8. *Hedwig Sch.* (8 Monate):

Anamnese: Eltern und Geschwister o. B., seit Monaten keuchende Atmung, hustet seit 3—4 Wo., dazwischen le. Temp. Einweisung nach RÖ.-Kontrolle d. Poliklinik.

Klin. Befund: Dickes, pastöses Kind mit deutl. expir. Stridor. An d. Haut einige kleinpapulöse Effloreszenzen, le. Pharyngitis, systol. Geräusch über d. ganzen Herzen, deutl. Dämpfung re. Axilla, dort auch einige klingende Rg. und Giemen sowie broncho-vesikuläres Atemgeräusch.

RÖ.-Befund: Re. oben verbreitertes, zipflig ausgezogenes Mediastinum und Haarlinie re. Li. Hilus verstärkt. Nach 5 Wo.: Re. Hilus, besonders oben, fleckförmig verdichtet mit Strangzeichnung. Herzzwerchfellwinkel nicht frei re.

Laborbefund: Skg. 10/23 und 10/29. Blutbild: leichte Eosinophilie (5), sonst o. B. Tierversuch mit Magensaft: neg. Weltmann: anfangs 0, später 4.

Tag d. Impfung	5.	13.	28.	75.	nach 1 Jahr
Pirquet					
Mant. 1 : 1000 hum.					
» 1 : 100 »	neg.		neg.	neg.	neg.
» 1 : 100 bov.		pos.			

Epikrise: Auffallend kleiner, pastöser Pat. mit Pleuritis med. sup. und interlobaris. Interkurrent Rhinitis. Wird in gutem AZ. zur Kontrolle durch den Hausarzt entlassen. Bei der Nachkontrolle wird ein cerebraler Schaden mit Sicherheit festgestellt!

Aus der Krankengeschichte entnehmen wir: dickes, pastöses Kind, klein-papulöse Effloreszenzen unklarer Genese (Skrofulus), leichte Eosinophilie, Pharyngitis, Pleuritis med. sup.; ferner stellt sich bei der Nachkontrolle nach einem Jahr einwandfrei ein cerebraler Schaden heraus. Es bestehen also auch hier Anzeichen einer Allergie, die für die unspezifische Reizansprechbarkeit des P.T. verantwortlich gemacht werden kann.

FALL 9. *Herbert N.* (6½ Jahre):

Anamnese: Nicht zu erheben, da Flüchtlingskind.

Klin. Befund: Aufgenommen wegen Status nach Parotitis epid. und Pertussisverdacht. Trockener, bellender Husten, Spuren von Varicellen, hochgradige Magerkeit, gehäufte Miktionen, le. Pharyngitis, le. expirator. Giemen, systol. Geräusch über d. Mitralis.

RÖ.-Befund: Bd. Hili vergrößert, verdichtet, nicht gut begrenzt. Le. streifige Ausziehung vom re. Hilus nach peripher unten. Nach 4 Wo.: unverändert.

Laborbefund: Skg. 15/34, später 14/34. Weltmann: 3, später 4. Blutbild: 1. Relative Lymphocytose bei Leukocytose 15 300. 2. Eosinophilie von 13% (nach 10 Tagen) Leukocytose 20 100. 3. Relative Lymphocytose (nach 5 Tagen) Leukocytose 7600. 4. Normal (nach 14 Tagen). Tierversuch mit Magensaft: neg. Ascarideneier: pos.

Tag d. Impfung	6.	10.	14.	17.	26.
Moro	neg.				
Mant. 1 : 1000 hum.		neg.			
» 1 : 100 »			neg.		neg.
» 1 : 100 bov.				pos.	

Epikrise: Der Pertussisverdacht bestätigt sich nicht, eine inzwischen festgestellte Ascaridiasis wird durch entsprechende Ther. beseitigt. Entlassung in gutem AZ.

Hierbei muß nachträglich die Diagnose auf «Pseudopertussis durch Ascaridiasis» berichtigt werden. Die unspezifische Reaktion des P.T. erfolgte 7 Tage nach der festgestellten Eosinophilie von 13% an demselben Tag, an dem auch der Stuhlbefund auf Ascarideneier positiv war. Dagegen fällt die negative Reaktion auf A.T. am 26. Krankheitstage zusammen mit einem normalen Blutbild, Abklingen jeglicher Symptome von seiten der Lunge, am 8. Tage nach erfolgreich beendigter Wurmkur. — Eindeutig hier die unspezifische Reaktion gegen P.T. auf Grund einer ausgedehnten Ascaridiasis und ihrer allergischen Begleitsymptome.

(Im interessanten Gegensatz dazu steht ein Bericht von *Sylla* von 3 Fällen mit Colitis mucosa bei deutlicher Eosinophilie. Trotzdem die klinische Erfahrung hierbei für eine allergische Erkrankung spricht, war eine deutliche Unterempfindlichkeit auf Tuberkulin zu beobachten. Vielleicht läßt sich das dadurch erklären, daß es sich hierbei um spezifische Nahrungsmittelallergene handelt, die keine allgemeine Überempfindlichkeit erzeugen.)

Es scheint danach nicht jede Form einer allergischen Erkrankung den gleichen Einfluß auf die Tuberkulinempfindlichkeit zu erzeugen, sondern es ist dies abhängig von den besonderen Umständen des einzelnen Falles.

Bei der Frage nach den Ursachen für die unspezifisch-parallergische Reaktion des P.T. in diesen Fällen stelle ich vorläufig folgendes fest:

In 4 Fällen (Fall 1—4) liegen deutliche Anzeichen einer exsudativ-lymphatischen Diathese vor.

In den Fällen 5—8 liegen die Gründe für die parallergische Reaktionsweise nicht so deutlich, doch sind hier interkurrente Infekte im Säuglingsalter als Ursachen für eine Abweichung von der normalen Reaktionslage anzusehen.

Fall 9 wieder zeigt, diesmal bei einem 6½-jährigen Patienten, eine zeitlich bedingte stark allergische Reaktionslage durch Ascaridiasis.

Gemeinsam ist also allen diesen Fällen die mehr oder minder starke, zeitlich oder konstitutionell bedingte Abweichung in der Reaktionslage von der Normergie zur Hyperergie zum Zeitpunkt der Ausführung der Tuberkulinproben. Während dabei das A.T. sich in allen Fällen indifferent verhielt, traten auf die Impfung mit P.T. als unspezifisch zu bezeichnende, positive Kutanreaktionen auf.

Ich glaube ferner, daß es nicht unwesentlich ist, festzustellen, daß in allen Fällen 1—8 eine gleichfalls unspezifische Mediastinal-

und Interlobärpleuritis vorgelegen hat. Darum erscheint es mir wichtig, auf die Frage nach dem eventuellen Zusammenhang zwischen unspezifischer Pleuritis und veränderter Reaktionslage sowie unspezifischer Tuberkulinreaktion etwas näher einzugehen. Sahen wir doch bei den Fällen mit spezifischer Reaktion auf P.T., allerdings in einem geringeren Verhältnis von 9 : 16, gleichfalls sogenannte Begleitpleuritiden.

Zusammengestellt verteilen sich die Pleuritiden wie folgt:

	Spezifisch	Unspezifisch	Gesamt
1. Mediastinal-Pl.	7	6	13
2. Interlobär-Pl.	2	2	4
	9	8	17

Aus der Literatur (*Mayerhofer*, 24) wissen wir, daß die die Hilusdrüsen-Tbc. begleitende Pleuritis klinisch nicht feststellbar ist, jedoch röntgenologisch ganz charakteristische, leicht diagnostizierbare Bilder ergibt (Pleuritis mediast. u. interlob.). Die Pleuritis med. sup. ist ein meist rechts aus dem Mediastinum hervorragender dreieckiger Schatten, dessen nach unten und außen hervorstehende Spitze häufig in eine später verschwindende, interlobäre Haarlinie übergeht.

Die Unterscheidung in Pleuritis med. sup. und inf. richtet sich dabei nach der Lage der Verschattung zur Lungenwurzel, die die Ausbreitung des interpleuralen Prozesses, sei es von oben nach unten oder umgekehrt, anscheinend verhindern kann. Für solche Prozesse, die sich in den vordersten oder hintersten Abschnitten der mediastinalen Pleuraspalte lokalisieren, bedeutet die Lungenwurzel ja kein Hindernis für die Ausbreitung; wir haben hierbei den Befund einer breiten, bandförmigen Verschattung parasternal oder paravertebral.

Bei positiver Tuberkulinprobe können wir diese charakteristischen Röntgenbilder meist auf eine Hilus-Tbc. zurückführen, obgleich nicht geleugnet werden kann, daß auch nach katarrhischen Infekten und Grippe (*Mayerhofer*), nach Pertussis (*Hartmann-Stehelin*, 11a) sowie im Anschluß an eine Säuglings-Oberlappenpneumonie (*Engel*, 25) ähnliche Pleuraerkrankungen gelegentlich bei Tuberkulin-negativen Patienten beobachtet werden konnten. *Mayerhofer* faßt diese meist sero-fibrinösen Pleuritiden in der Minderzahl als Reaktion auf Bakterien oder Toxine auf und glaubt in der Mehrzahl an eine allergische Reaktion der

Pleura. Aus dem gleichen Gedanken heraus, daß zwar die Tbc.-Infektion bzw. Tbc.-Empfindlichkeit die Entstehungsbasis für diese Erkrankung abgibt, daß aber ihre auslösende Ursache vielfach ganz unspezifischer Natur sein kann, sprechen andere Autoren (*Engel-Finkelstein-Wallgreen*, 26) von der «paratuberkulösen Pleuritis».

Abschließend möchte ich noch einem Einwand vorbeugen, der sich durch die neuesten Arbeiten von *Pätiälä* und *Schuppli* (27) ergeben hat. Die Autoren haben den Einfluß der Sulfonamide auf den Ausfall der verschiedensten Kutanproben untersucht und dabei festgestellt, daß die orale Verabreichung eines Sulfonamids über einige Zeit imstande ist, die Reaktionsfähigkeit der Haut auf eingeführte Antigene, also auch auf Tuberkulin, herabzusetzen. Da sich daraus auch in den von mir zitierten Beispielen, vor allem bei den Kontrollimpfungen mit A.T., ein Teil der negativen Resultate erklären lassen würde und somit die Befunde in Frage gestellt wären, habe ich alle Fälle daraufhin nachgeprüft, ob in der Zeit der Tuberkulinproben vielleicht eine Beeinflussung aus diesem Grunde stattgefunden haben könnte. Die Mehrzahl der Fälle stand vor und während der Tuberkulinproben weder unter Einfluß von Sulfonamiden noch eines anderen Medikamentes. Nur Fall 1 der unspezifischen Reaktion auf P.T. stand längere Zeit unter Cibazol, auch während der Proben, doch verhinderte das weder das Auftreten der unspezifischen Reaktionen des P.T., noch kann man sagen, daß die folgenden negativen Reaktionen mit A.T. hierin ihre Begründung finden, denn auch die Proben nach 20 Monaten ergaben weiterhin auf A.T. negative Resultate.

Ich glaube damit bewiesen zu haben, daß das P.T. gegenüber dem A.T. zwar bisweilen eine vorzeitige spezifische Reaktion auszulösen vermochte, doch ergibt sich aus den zuletzt angeführten Beispielen die Einschränkung, daß auch im Verein mit einer zeitlich oder konstitutionell veränderten hyperergischen Reaktionslage des Organismus es bei der Verwendung des P.T. zu unspezifischen Reaktionen kommen kann. Dies bedeutet einen schweren Nachteil des P.T. als Tuberkulin-Diagnostikum, der mehr ins Gewicht fällt als der zuerst aufgezeigte Vorteil, der zudem nur für vereinzelte Fälle gilt.

Der diagnostische Gewinn des P.T. bedeutet also keinen reinen Vorteil, da demgegenüber zahlreiche unspezifische Reaktionen Anlaß zu Irrtümern geben können.

Zusammenfassung.

1. Bei vergleichender intrakutaner Impfung (nach Mantoux) mit humanem und bovinem Tuberkulin an 48 Tuberkulin-positiven Kindern bis zu 10 Jahren zeigte sich im Mittelwert die

bovine Reaktion deutlich etwas stärker als die humane (30 : 18). Nach statistischen Kriterien ist dieses Ergebnis als gesichert anzusehen.

2. In einzelnen Fällen kann mit Hilfe des bovinen Tuberkulins gegenüber dem humanen Tuberkulin primär eine positive Reaktion ausgelöst werden und so ein frühes Hinweissymptom auf eine durchgemachte tuberkulöse Infektion erbracht werden. Es werden 9 Auszüge aus Krankengeschichten hierfür als Beleg mitgeteilt.

3. Fällt nur der bovine Mantoux positiv aus, bei negativ bleibenden humanen Reaktionen, so darf das Resultat allein diagnostisch nicht verwertet werden. Die größere Reaktionsfähigkeit des bovinen Tuberkulins geschieht auf Kosten der Spezifität.

4. Allergiker, exsudative, pastöse, lymphatische Kinder, kurz, Patienten mit einer hyperergisch veränderten Reaktionslage können auf das bovine Tuberkulin positiv reagieren, ohne daß eine Tuberkulose vorliegt. Dies wurde auch bei Säuglingen bis zu einem Jahr mit Sicherheit beobachtet. Das umgekehrte Verhalten aspezifisch-hyperergischer Reaktionen auf humanes Tuberkulin ist ein sehr seltenes Vorkommenis.

Résumé.

1° En comparant les résultats de la vaccination intracutanée (de Mantoux) avec la tuberculine humaine et bovine chez 48 enfants jusqu'à l'âge de dix ans, qui ont été tuberculine-positifs, la réaction bovine était en moyenne nettement plus forte que la réaction humaine (30 : 18). D'après les critères statistiques ce résultat doit être considéré comme décisif.

2° Dans quelques cas il se produit à l'aide de la tuberculine bovine une réaction positive avant l'apparition de la réaction humaine, c'est ce qui nous donne un indice précoce qu'une infection tuberculeuse a eu lieu. En confirmation nous donnons 9 extraits de feuille de maladie.

3° Si la réaction bovine est positive et les réactions humaines restent négatives, on ne doit pas surestimer ce résultat au point de vue diagnostique. La plus grande possibilité de la tuberculine bovine de réagir est en rapport inverse de la spécificité de cette réaction.

4° Des enfants allergiques, pasteux ou avec diathèse exsudative et lymphatique, en somme tous les malades avec une base de réaction hyperergique, peuvent donner une réaction positive à la tuberculine bovine sans pour cela qu'il s'agisse d'une infection tuberculeuse. Cela a aussi été observé avec certitude chez les nourrissons de moins d'une année. Autrement une réaction non spécifique ou hyperergique à la tuberculine humaine a été assez rarement observée.

Literatur.

1. Nüß, Maria: Zschr. d. Tuberkulose 80, 306 (1938). — 2. Baumann, Th.: Schweiz. med. Wschr. 1939/I, 233. — 3. Detré: Wien. klin. Wschr. 1908, Nr. 6 und 41. — 4. Ritter: Handb. d. Tbc. 1914, 672. — 5. Valgimigli: Zbl. f. Kinderhk. Bd. 22/73 (1928). — 6. Herrmann: Jb. d. Kinderhk. Bd. 86 (1917). — 7. Meisels und Progulski: Ref. Jb. f. Kinderhk. 68. Bd., 113. — 8. Clark und Forsyth: Ref. Münch. med. Wschr. 41, 2153 (1910). — 9. Maggiora: zit. bei Cattaneo aus Pathologica 1912. — 10. Buch: Ref. Münch. med. Wschr. 1913, 2015. — 11. de Lange: Ref. Mschr. f. Kinderhk. Bd. 14. — 11 a. Hartmann-Stehelin: Annal. Paed. 164, 182 (1945). — 12. Kleinschmidt: Med. Klinik 1918, 1153. — 13. Schuster: Dtsch. med. Wschr. 1920, 1102. — 14. Nothmann: Beitr. z. Klinik d. Tbc. Bd. 30, 446 und Archiv f. Kinderhk. 53, 146 (1910). — 15. Monrad: Ref. Münch. med. Wschr. 1913, Nr. 36. — 16. Nehring: Zschr. f. Tbc. 1923, Bd. 38, H. 3. — 16 a. Weber und Dieterlen: zit. bei Kleinschmidt aus Arb. d. kais. Gesellsch. 1910, 10. — 17. Engel und Bauer: Berl. klin. Wschr. 1907, 37. — 18. Singer: Med. Klinik 1925, 1195. — 19. Feer: Beitr. z. Klinik d. Tbc. Bd. 18. — 20. Selters: zit. nach Sylla: Inn. Med. und Kinderhk. 54, 527. — 21. Bernheim-Karrer: zit. nach Sylla. — 22. Freund: zit. nach Sylla. — 23. Hauduroy: Presse médicale 1945, 13. — 24. Mayerhofer: Handb. d. Kinder-Tbc. v. Engel u. Pirquet, S. 700. — 25. Engel: Engel und Schall, Rö.-Diagnostik u. Therapie im Kindesalter, S. 259—60. — 26. Engel-Finkelstein-Wallgreen: zit. nach Keller u. Moro in Pfaundler u. Schloßmann's Handb. d. Kinderhk., S. 757. — 27. Päätilä: Acta derm.-vener. 24, 217 (1944). — 27 a. Schuppli: Dermatologica 90, 276 (1944).

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Freudenberg ausgeführt. Ich darf meinem verehrten Lehrer an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen für die Überlassung des Themas sowie für die wertvollen Ratschläge und die freundliche Unterstützung, die er mir zuteil werden ließ.

Mein bester Dank gebührt auch allen Assistenten und Schwestern des Basler Kinderspitals für ihre jederzeitige freundliche Hilfe bei meiner Arbeit.

Lebenslauf.

Am 31. August 1920 wurde ich in Leipzig geboren. Ich besuchte zunächst die Primarschule, später das Herder-Real-Gymnasium in Berlin-Charlottenburg, wo ich auch im Frühjahr 1939 meine Matur ablegte. Durch den Krieg unterbrochen, begann ich 1942 meine vorklinischen Studien an der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin und absolvierte 1944 dortselbst auch meine propädeutischen Examina. Seit dem Herbst 1945 studierte ich dann an der Universität Basel, insgesamt 7 klinische Semester, um endlich im Frühjahr 1949 an der dortigen Fakultät das medizinische Doktorexamen abzulegen.